

**ÜBER DEN BLEI-UMSATZ
IM SKELET**

RÜDIGER SCHENKEL

1965

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie
und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Zipf

ÜBER DEN BLEI-UMSATZ IM SKELET

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der veterinär-medizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Rüdiger Schenkel
aus München

1964

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. L. Kotter

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Zipf

Tag der Promotion: 26.2.1965



INHALTSVERZEICHNIS

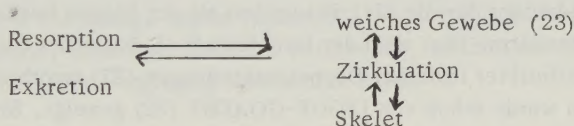
	Seite
EINLEITUNG	5
1. ÜBER DEN BLEI-STOFFWECHSEL (Literatur)	6
1.1. Blei-Inkorporation	6
1.2. Verhalten von Blei im Blut	7
1.3. Blei-Stoffwechsel im Skelet	8
1.3.1. Vorbemerkung	8
1.3.2. Normalgehalt im Knochensystem	9
1.3.3. Ablagerung im Knochensystem	9
1.3.4. Spontanausbau aus dem Skelet	10
1.3.5. Mechanismus des Blei-Umsatzes im Skelet	11
1.4. Blei-Ausscheidung	12
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	14
2.1. Vorbemerkung	14
2.2. Tiermaterial und Futter	14
2.3. Blei-Applikation und Versuchsanordnung	14
2.4. Gewinnung und Aufarbeitung von Knochen; analytische Methodik	15
2.5. Ergebnisse	16
2.5.1. Blei-Einbau	17
2.5.2. Spontaner Blei-Ausbau	22
2.6. Gesetzmäßigkeiten des Blei-Umsatzes im Skelet	27

	Seite
2.6.1.	Blei-Einbau 27
2.6.2.	Blei-Ausbau 27
2.6.3.	Graphische Darstellung der berechneten und gefundenen Werte 27
2.7.	Anmerkung zu den Ergebnissen 32
3.	DISKUSSION 33
4.	ZUSAMMENFASSUNG 35
5.	LITERATURVERZEICHNIS 37
	LEBENS LAUF

EINLEITUNG

Nach FLURY (20) begann vor etwa 200 Jahren die systematische wissenschaftliche Bearbeitung der Bleivergiftung. Die Vielzahl von Publikationen neueren Datums beweist, daß die Bleivergiftung auch heute noch, sowohl gewerblich, als auch außergewerblich, eine bedeutende Rolle spielt.

Die Tatsache, daß resorbiertes Blei im Organismus deponiert wird, ist für das Gesamtproblem der Bleiintoxikation von großer Bedeutung. Erstmals berichtete GUSSEROW 1861 (24), daß das Blei ein knochensuchendes Element ist und im Skelet gespeichert wird. Etwa 60 Jahre später fand diese Feststellung wieder Beachtung und wurde bis heute durch Versuche bestätigt und vielfach ergänzt. Resorbiertes Blei wird jedoch im Organismus nicht nur gespeichert, sondern auch spontan wieder ausgebaut:



Die aktuelle Bleiionenkonzentration im Blut und damit die toxische Auswirkung ist also direkt abhängig von der Resorption und dem Umsatz des Bleis im Knochensystem.

Über den Blei-Umsatz im Skelet, vor allem über den Umfang des spontanen Ausbaues, liegen noch keine Untersuchungen vor. Aus diesem Grund erhielt ich am Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München den Auftrag, Untersuchungen über den Blei-Umsatz im Skelet durchzuführen.

1. ÜBER DEN BLEI-STOFFWECHSEL (Literatur)

1.1. Blei-Inkorporation

Bei der Vergiftung mit Blei haben sich dessen Einfuhr über den Verdauungskanal, den Respirationstrakt und das Eindringen durch die Haut als wichtigste Inkorporationsmöglichkeiten erwiesen.

Nach oraler Aufnahme kann Blei noch vor Erreichen des Magens von den Schleimhäuten resorbiert werden (20). Im Magen findet nach FLURY (20) eine Umwandlung verschiedener Bleiverbindungen in Bleichlorid statt. Die Folge ist eine mehr oder weniger große Resorptionsverzögerung. Außer durch Salzsäure werden Resorptionsumfang und -geschwindigkeit aus dem Magen auch durch organische Säuren, Kohlensäure, Salze und Kolloide beeinflusst. Außerdem spielt die Magenfüllung eine Rolle: Aus dem gefüllten Magen wird weniger Blei resorbiert (Verdünnung; Bleibindung an den Mageninhalt z.B. an Phosphat).

Größere Bedeutung für die Blei-Resorption als der Magen besitzt der Darm, besonders der Dünndarm. Hier wird der Hauptanteil als basisches Carbonat oder in Form leicht diffusibler löslicher Doppelverbindungen (27) resorbiert (20). Eine solche Resorption wurde schon von LEGGE-GOADBY (32) gezeigt. Sie injizierten Lösungen von Bleichlorid in abgeklemmte Darmschlingen und analysierten das Blut der Mesenterialvenen. Den geringsten Resorptionsanteil am Gesamtdarm lieferte der Dickdarm. Hier kann durch die Anwesenheit von Schwefelwasserstoff schwerlösliches Bleisulfid entstehen (20).

Der Umfang der Blei-Resorption scheint größenordnungsmäßig bei 8 - 10% einer oralen Einzeldosis zu liegen (5, 23).

Gewisse Rückschlüsse auf den zeitlichen Verlauf der Resorption erlauben Untersuchungen von BEHRENS (10). Er verabreichte Mäusen und Katzen Blei peroral und fand, daß der Hauptanteil der zugeführten Menge Blei zwischen der 10. und 30. Stunde nach der Applikation außerhalb des Magen-Darmkanals nachweisbar ist.

Die Blei-Resorption über den Respirationstrakt hängt von der Menge und Teilchengröße der betreffenden Verbindung ab (20). Je feiner die Teilchen sind, desto tiefer dringen sie in die Verzweigungen der Lunge ein. Die Resorption beginnt bereits an den Schleimhäuten des Nasenrachenraumes (11). Über die Lunge kommt das aufgenommene Blei direkt (ohne Zwischenschaltung der

Leber) mit dem Blutkreislauf in Verbindung. Dies erklärt die hohe Resorptionsgeschwindigkeit, den großen Resorptionsumfang und eine gleichmäßigere Verteilung des Bleis im Organismus: BLUMGART (11) fand 24 Stunden nach Aufnahme über den Respirationstrakt so hohe Bleikonzentrationen im Organismus, wie sie nach peroraler Aufnahme erst im Verlauf von Wochen erreicht werden. AUB et al. (2) fanden von 250 mg Blei, welche innerhalb 42 Stunden insuffliert wurden, ca 29 % im Organismus exklusive Lunge wieder.

Die Blei-Aufnahme über den Respirationstrakt hat heute große Bedeutung erlangt (19, 21, 23). Die Blei-Aufnahme durch Nahrung und Getränke beträgt in Japan durchschnittlich 186 μ g pro Tag. Die zum Teil bedeutend höhere Ausscheidung (60 - 580 μ g) wird auf die Inkorporation durch bleihaltigen Staub zurückgeführt (28).

Von geringerer Bedeutung ist die percutane Resorption von Blei. Von den anorganischen Verbindungen wird angenommen, daß sich aus ihnen auf der Haut fettsaure Bleiverbindungen bilden (20). SÜSSMANN (43) ermittelte eine mittlere Permeabilitätskonstante, welche die im Tagesdurchschnitt von 1 cm² Haut resorbierte Bleimenge angibt (Katze 0,1 - 0,2 mg). Zu beachten ist jedoch das Bleitetraäthyl, eine lipoidlösliche Verbindung, welche die Haut schnell durchdringt und eine akute Vergiftung hervorrufen kann.

1.2. Verhalten von Blei im Blut

Der normale Bleigehalt des Blutes beim Menschen wird mit durchschnittlich 0,06 mg Blei/100 ccm Blut angegeben (27, 40, 42, 50). TEISINGER (45) gibt als Höchstwert 0,079 mg%, IMAMURA (30) mit 0,032 mg% den niedrigsten Wert an.

Bei Intoxikationen erreicht der Bleiblutspiegel einen Grenzwert. BAMBACH (3) stellte nach 11tägiger Verabreichung von Blei an Kaninchen einen Bleiblutspiegel von 0,04 und nach 18 Tagen von 0,06 bis 0,08 mg Blei/100 g Blut fest. Bei ständiger Bleizufuhr (drei Monate lang) ergab sich keine signifikante Konzentrationserhöhung mehr. Nach intravenöser Blei-Applikation beobachteten BEHRENS und GÜNTHER (6) an Meerschweinchen, daß das Blei kontinuierlich in das Gewebe abwandert. Der Bleiblutspiegel wurde nach einiger Zeit konstant. Nach verschiedenen hohen Dosierungen fanden sich nach wenigen Stunden stets 0,2 - 0,8 % der injizierten Bleimenge in 1 ccm Blut.

Der Einfluß des Applikationsmodus auf den Bleiblutspiegel macht sich wie folgt bemerkbar (29): Bei subcutaner Verabreichung erfolgt ein rasches Abfallen des Bleigehaltes in den ersten zehn Tagen. Nach oraler Verabreichung wird in fünf Stunden ein Maximum erreicht, das in zehn Tagen bis auf 2% des Anfangswertes abfällt, und bei intratrachealer Applikation stellt sich schließlich sehr rasch ein Maximum ein, welches zwischen dem 5. und 20. Tag auf rund $1/3$ absinkt.

Über die Verteilung des Bleis im Blut bestehen verschiedene Ansichten; AUB et al. (2) nehmen an, daß das Metall sich hauptsächlich in der flüssigen Phase befindet. TEISINGER (45) findet im Plasma ebensoviel Blei wie in den Erythrozyten. Zum gleichen Ergebnis kamen TOMPSETT et al. (47) bei Versuchen an Kaninchen. BAMBACH et al. (3) finden 90% des zirkulierenden Bleis an Erythrozyten gebunden. Dieser Verteilungsquotient gilt sowohl für physiologische Werte als auch für Intoxikationen. Die Verfasser sind der Auffassung, daß an der Bleiverteilung zwischen fester und flüssiger Phase sowohl die Erythrozyten als auch das Gewebe (einschließlich Kapillarendothelien) beteiligt sind. Beide Verteilungsverhältnisse haben den Charakter von Adsorptionsisothermen: Je höher die Konzentration in der flüssigen Phase ist, desto größer wird die an der festen Oberfläche adsorbierte Stoffmenge. Der adsorbierte Anteil nimmt solange zu, bis die Oberfläche mit einer monomolekularen Schicht belegt ist. Dies konnte durch einen weiteren Versuch gezeigt werden: Wurde der Bleiblutspiegel von 0,35 mg/100 g Blut auf 0,55 mg/100 g erhöht, so verringerte sich der Anteil des gebundenen Bleis von 90% auf 80%.

1.3. Blei-Stoffwechsel im Skelet

1.3.1. Vorbemerkung

In der Literatur finden sich vielfach Hinweise, daß vom Calcium- und Strontium-Stoffwechsel im Skelet in qualitativer Hinsicht auf den Blei-Umsatz geschlossen werden darf (13, 35, 40, 49, 51).

Aus diesem Grund wurden spezielle Untersuchungen über den Calcium- und Strontium-Stoffwechsel beim Literaturstudium mit herangezogen.

1.3.2. Normalgehalt im Knochensystem

Unter Normalblei versteht man den Bleigehalt in Organen von Menschen, die weder beruflich, noch durch andere außergewöhnliche Umstände durch Blei gefährdet sind (20).

Blei findet sich normalerweise in jedem menschlichen Organismus im Skelet abgelagert, und zwar schon von den ersten Lebensjahren an. BARTH (4) stellte in Säuglingsknochen 0,01 - 0,03 (einmal 0,04) mg Blei in 3g Knochenasche fest.

Nach SCHWERD (40) nimmt die schon natürlicherweise beträchtliche Einlagerung von Blei in das Skelet mit dem Alter zu. Neuere Untersuchungen des Strontium-Umsatzes im Skelet (39) machen jedoch wahrscheinlich, daß dies nur bis zur Einstellung eines mit der Bleikonzentration in der Nahrung korrespondierenden Gleichgewichtes der Fall ist.

BARTH (4) untersuchte weiterhin Skelete von 30 Erwachsenen und fand in Knochen von jüngeren Erwachsenen 0,02 - 0,065 mg Blei in 3g Knochenasche, und in Knochen von älteren Erwachsenen 0,06 - 0,19 mg Blei in 3g Knochenasche. Auch WEINIG und BÖRNER (49) fanden mit dem Lebensalter steigende Bleiwerte im Skeletsystem, und gaben für Erwachsene folgende Durchschnittswerte an:

Femurknochen:	1,88 mg/%
Tibiaknochen:	1,89 mg/%
Rippenknochen:	2,30 mg/%
Wirbelknochen:	2,66 mg/%

Bei der Deutung dieser Befunde ist zu bedenken, daß die Zusammensetzung der Nahrung und die Blei-Exposition bei Säuglingen und Erwachsenen verschieden sind, mit anderen Worten: Daß ihre Bleigleichgewichte im Skelet verschiedenen Werten zustreben.

1.3.3. Ablagerung im Knochensystem

Bereits 1861 stellte GUSSEROW (24) fest, daß sich Blei nach der Resorption zur Hauptsache im Skelet findet, und - da "..... das Blei im Organismus eben da abgelagert ist, wo der Kalk vorzüglich abgelagert wird" - in der mineralischen Knochensubstanz gespeichert wird.

AUB et al. (2) untersuchten die Einlagerungsverhältnisse des Bleis im Knochensystem in vitro. Entfetteter, von Eiweißsubstanz befreiter und zerklei-

nerter Knochen wurde verschieden starken Lösungen von Bleichlorid ausgesetzt. Das Blei wurde schnell aufgenommen und verdrängte das Calcium in gesetzmäßiger Weise.

Verschiedene Untersuchungen geben zunächst Aufschluß über die Lokalisation dieser Prozesse in vivo. BEHRENS und BAUMANN (9) stellten mit Hilfe von Autoradiohistogrammen in den schmalen subepiphysären und subperiostalen Zonen der langen Röhrenknochen stärkste Anreicherung fest. Die fetale Knochenanlage zeigte intensive Blei-Speicherung in subperichondralen und enchondralen Verknöcherungszonen.

SIEBER (41) fand subperiostal stärkste Ablagerung ferner schmale Säume unter dem Endost, um die HAVERS'schen und VOLKMANN'schen Kanäle und in der inneren Grundlamelle. Auffallende Ablagerung wurde bei Tibiaquerschnitten im Bereich der Epiphysenlinie und in den enchondral gebildeten, in die Markräume vorspringenden Knochenbälkchen, festgestellt.

Durch Röntgenuntersuchungen (14, 25) bei bleivergifteten Säuglingen und Kindern wurden dichte, gleichmäßig scharf begrenzte Schatten an den Enden von Femur, Tibia, Humerus und Fibula beobachtet, deren Pathogenese nicht vollkommengklärt ist, von denen jedoch angenommen wird, daß sie durch Blei verursacht wurden.

Die Blei-Ablagerung findet also bevorzugt an Stellen erhöhten Calcium-Umsatzes statt (7, 9, 22, 27).

Rückschlüsse über die relative Verteilung des Bleis im spongiösen und compacten Teil des Skelets während der Einbauvorgänge erlauben die Versuchsergebnisse von BÜCHLER (12) und DANCKWORTT und JÜRGENS (15). In jedem Fall wurde bei ständiger Blei-Zufuhr im spongiösen Teil des Skelets mehr Blei abgelagert als im compacten. Wie die von SIEBER (41) beschriebene Anhäufung von Blei um den HAVERS'schen Kanal, welche auf unmittelbarem Kontakt dieser Zone mit dem Blutplasma beruht (48), läßt sich die vermehrte Ablagerung von Blei in der Spongiosa auf deren ausgedehnteren Kontakt mit den Körpersäften zurückführen.

1.3.4. Spontanausbau aus dem Skelet

GUSSEROW (24) wies schon darauf hin, daß das im Skelet gespeicherte Blei durch Änderung der chemischen Gleichgewichtsverhältnisse des Organismus aus den Depots ausgeschwemmt werden kann.

Erst AUB et al. (1) haben aber gezeigt, daß Blei auch unter normalen Bedingungen spontan aus dem Skelet abgebaut wird. WEYRAUCH und SCHMIDT (51) setzten Kaninchen ein subcutanes Depot von 500 mg Blei pro kg Körpergewicht und fanden nach

3 Mon.	9,0 mg Blei in 100g Knochensubst. (Trockengew.)
4 Mon.	8,0 mg Blei in 100g Knochensubst. (Trockengew.)
6 Mon.	11,4 mg Blei in 100g Knochensubst. (Trockengew.)
10 Mon.	5,5 mg Blei in 100g Knochensubst. (Trockengew.)

Diese Befunde erlauben eine Aussage über den Bleiausbau nur mit Vorbehalt, da es sich bei den geringen Unterschieden vom 3. bis 6. Monat um die Streuung identischer Werte handeln könnte. Von Bedeutung wäre eine Analyse kürzere Zeit nach der Applikation (mit wahrscheinlich höherem Knochenbleigehalt) gewesen. Mit Sicherheit liegen die Ergebnisse über den Normalbleigehalten des Kaninchen-Skelets. Außerdem darf angenommen werden, daß der Blei-Ausbau aus dem Knochensystem sehr langsam verläuft, oder sogar einen Grenzwert erreicht. Eine ähnliche Auffassung wird von TAEGER (44) vertreten, nach welchem das im menschlichen Skelet abgelagerte Blei erst im Verlauf einer längeren Zeit nach Beendigung der Blei-Zufuhr ausgeschieden wird.

1.3.5. Mechanismus des Blei-Umsatzes im Skelet

Auf Grund von Röntgenstrukturanalysen ist bekannt, daß die mineralische Knochensubstanz in Apatitform (33), genauer gesagt als Hydroxylapatit vorliegt (13). Dabei handelt es sich um ein hexagonales Gitter, welches Mikrokristallite der Dimension $210 \cdot 75 \text{ \AA}$ (17) als Elementareinheiten der mineralischen Knochensubstanz bildet.

Mikrokriställchen und Knochenfibrillen sind einander so zugeordnet, daß ihre Längsachsen annähernd senkrecht aufeinander stehen; das primär ausrichtende Element stellen die Mikrofibrillen dar.

Die in der Interzellulärsubstanz liegenden Mikrofibrillen bzw. -kriställchen werden von den am Mineralstoffwechsel beteiligten Ionen über die HAVERS'schen Kanäle, die radial zu den Grundlamellen verlaufenden Canaliculi und feinste Spalträume erreicht (31). Sie passieren auf diesem Weg die zwischen Canaliculi und Interzellulärsubstanz liegende sog. NEUMANN'sche Grenzscheide.

Der Mineralstoffwechsel des Skelets setzt sich aus vitalen und avitalen Prozessen zusammen (52). Was darunter zu verstehen ist, geht aus Untersuchungen von MANLY et al. (34) hervor: Sie kamen bei Versuchen mit markiertem Phosphor zu dem Schluß, daß in 24 Stunden etwa 20% des gesamten Skelets ersetzt werden müßten, wenn der Phosphor als Knochenmaterial abgelagert worden wäre. Da dieses Umsatztempo unwahrscheinlich war, konnte es sich nicht um eine echte Deposition handeln. MANLY et al. (34) postulierten deshalb chemische Austauschprozesse an der inneren Oberfläche der mineralischen Knochensubstanz. An ihnen sind etwa 20% des Knochenphosphors (34), und der gleiche Prozentsatz des Knochencalciums beteiligt. (18, 37).

HARRISON et al. (26) konnten durch Versuche *in vitro* nachweisen, daß auch der Strontium-Einbau in das Skelet als oberflächenchemischer Ionenaustausch an den Kristallen abläuft. Zum gleichen Ergebnis führten zwei Jahre später Untersuchungen *in vivo* (38).

Diese Austauschprozesse hat man sich nach CARLSTRÖM (13) wie folgt vorzustellen: An der zweidimensionalen Kristalloberfläche sind freie Valenzen vorhanden, welche Ionen - auch Fremdmetallionen - zu binden vermögen. Die so festgehaltenen Ionen lösen sich bei Erreichen eines gewissen, der Bindungsenergie entsprechenden thermischen Energiebetrages von der Kristalloberfläche ab und werden durch freie Ionen aus der umgebenden Flüssigkeitsphase ersetzt. Der Ionenaustausch an der inneren Oberfläche der Knochenmineralien verläuft schnell und ist reversibel. Im Gegensatz dazu ist die Einführung eines Ions in das Kristallgitter ein langsamer Prozeß und setzt annähernde Isomorphie der daran beteiligten Ionen voraus (13).

In blei- und strontiumhaltigem Knochen fand MacDONALD et al. (16) durch Röntgenstrukturanalysen veränderte Gitterkonstanten. Dies kann sowohl auf einen Eintritt der Fremdmetalle in das Gitter, unter Ersatz physiologischer Ionen, als auch auf interstitielle Einlagerung zurückzuführen sein. Letzteres ist im Hinblick auf die oben erwähnte Isomorphie-Voraussetzung beim Ersatz von Gitterionen durch Fremdionen wahrscheinlicher.

Auf jeden Fall liegt nahe, daß im Kristallinnern vorliegende Ionen nur langsam wieder abgegeben werden. Sie sind möglicherweise mit dem sog. Depot-Blei (7, 20, 23, 24, 27, 42, 49) bzw. dem fixierten Strontium (38) identisch. Es liegen allerdings auch Hinweise darüber vor, daß an der Fixierung von Fremdmetallionen im Skelet die organische Matrix beteiligt ist (13, 38).

1.4. Blei-Ausscheidung

Blei wird hauptsächlich über den Verdauungskanal eliminiert (20, 23, 42); die Ausscheidung via Niere tritt demgegenüber weit zurück. Von noch geringerer Bedeutung ist die Blei-Exkretion über Milch, Schweiß und Haut (42). Für die Ausscheidung über den Verdauungskanal bestehen verschiedene Möglichkeiten:

1. Ausscheidung mit dem Kot nach Passage des Verdauungstraktes. Dies kommt vor allem für schwerlösliche Bleiverbindungen in Betracht.
2. Endogene Ausscheidung von resorbiertem Blei in den Magen-Darmkanal. Dabei kommt dem Dickdarm die größte Bedeutung zu (20). Die von BEHRENS und BAUMANN (8) beobachtete Blei-Speicherung im Dünndarm beruht auf der Blei-Ausscheidung mit der Galle. Daneben spielt auch die Pankreasdrüse eine gewisse Rolle (42).

Die Größe der Ausscheidung über die Niere ist in gewissem Umfang vom Blutspiegel abhängig (23); Eine Konzentrationserhöhung des zirkulierenden Bleis verursacht eine erhöhte Ausscheidung über die Niere.

Der normale Bleigehalt von einem Liter Harn beträgt 0,027 mg. Ein Bleigehalt von 0,15 mg pro Liter und mehr weist auf eine Intoxikation hin.

Die gesamte Blei-Ausscheidung wird durch den Modus der Blei-Aufnahme beeinflusst (29). Bei oraler Aufnahme sind am 3. Tag 80% des Bleis ausgeschieden. Bei intratrachealer Applikation nimmt die Ausscheidung ständig zu und erreicht am 20. Tag 40% der Eingabe, während bei subcutaner Applikation am 20. Tag erst 15% der verabreichten Dosis ausgeschieden sind.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1. Vorbemerkung

Die durchgeführten experimentellen Untersuchungen sollten Aufschluß über den Blei-Umsatz im Skelet geben. Zu diesem Zweck wurde der Ein- und Ausbau von Blei im Skelet untersucht.

Im folgenden bedeutet e Basis $\log.$ nat., k_1 und k_2 Geschwindigkeitskonstanten (dimensionslos), M arithmetisches Mittel, $[Pb]_b$ bewegliche Bleifraktion im Skelet in Prozent der Knochenasche, $[Pb]_f$ "fixiertes" Blei in Prozent der Knochenasche, $[Pb]_G$ Blei-Gleichgewichtskonstante in Prozent der Knochenasche, $[Pb]_t$ Bleikonzentration zur Zeit t in Prozent der Knochenasche, $s/\sqrt{n}$ mittlerer Fehler von M , t Zeit in Tagen.

2.2. Tiermaterial und Futter

Die Untersuchungen wurden mit 120 männlichen und weiblichen Ratten eigener Zucht durchgeführt. Die wachsenden Tiere waren bei Versuchsbeginn vier bis fünf Wochen alt und hatten ein Gewicht von 45 bis 60g. Die Tiere wurden mit dem Fertigfutter "Altromin" der Altrogge-Kraftfutter GmbH Lage/Lippe gefüttert und erhielten Trinkwasser nach Belieben.

2.3. Blei-Applikation und Versuchsanordnung

Die Versuchstiere erhielten eine 1,5%ige Bleilösung, die durch Auflösen von 2,7459g Blei (II)-acetat in Aqua dest. und Verdünnen ad 100 ml hergestellt wurde. Die Dosierung betrug 1 ml/Tier und Tag bei oraler Applikation mit einer Magensonde. Etwa 15 Stunden vorher wurde den Tieren das Futter entzogen und eine Stunde danach wieder vorgelegt. Aqua font. wurde ad libitum gegeben.

Die Versuchsdauer betrug für die Einbautiere 15, 30, 60, 90 und 120 Tage. Zu diesen Zeitpunkten wurde jeweils eine Gruppe von 6 männlichen und 6 weiblichen Tieren getötet.

Die für den spontanen Blei-Ausbau vorgesehenen Versuchstiere erhielten 60 Tage lang Blei in der angegebenen Dosierung. Danach wurde die Bleizufuhr

abgebrochen und jeweils eine Gruppe von 6 männlichen und 6 weiblichen Tieren nach 15, 30, 60, 90 und 120 Tagen getötet.

2.4. Gewinnung und Aufarbeitung von Knochen; analytische Methodik

Knochenvorbereitung. Die getöteten Ratten wurden nach Entfernung der Eingeweide in mit NaOH alkalisch gemachtem Aqua dest. (pH etwa 8) ca. 60 Minuten gekocht. Danach lassen sich die Weichteile von Femur, Tibia und Fibula (weiterhin als Compacta bezeichnet) und der Wirbelknochen einschließlich Kreuzbein (weiterhin als Spongiosa bezeichnet) mit einer Handbürste entfernen. Anschließend werden die Skeletteile mit 0,01 n-HCl und Aqua dest. gespült. Nach sieben Tage langem Trocknen bei 90 - 100°C erfolgt die trockene Veraschung bei 600°C im Muffelofen. Chemische Aufarbeitung und Präparation zur Analyse. 50 mg der pulverisierten Knochenasche wurden in einen 60 ml Erlenmeyer-Kolben gebracht und mit 5 ml eines Gemisches von n-HCl (drei Teile) und 25%iger HNO₃ (zwei Teile) versetzt und unter leichtem Umschwenken vollkommen gelöst.

0,5 ml dieser Lösung wurden auf eine runde Filtrierkartonscheibe von 24 mm Ø und 1,35 mm Stärke der Fa. J. C. Binzer Hatzfeld/Eder (Marke Ederol; Nr. 171) aufpipettiert. Der Filtrierkarton ist auf einem Objektträger aus Rein-Aluminium fixiert.

Messung und Berechnung der Ergebnisse. Die Bestimmung der Blei-gehalte in der Aschelösung erfolgte röntgenspektrometrisch (36, 46) mit dem Kristalloflex 4 der Fa. Siemens und Halske in der Ausführung für die Röntgenfluoreszenzanalyse. Die Anregungsbedingungen waren 30 mA und 50 kV.

Von der erzeugten Fluoreszenzstrahlung wurde die Intensität der L_{α_1} -Linie mit Hilfe einer Eichkurve für den Konzentrationsbereich von 0 - 100 µg Blei/0,5 ml Aschelösung ausgewertet.

Der Zusammenhang zwischen Intensität und Bleikonzentration war in diesem Bereich linear, und wurde durch folgende, nach der Methode der kleinsten Quadrate gemittelte, Gerade beschrieben:

$$I = 85,05 \cdot C_{Pb} + 36,5$$

I = Intensität in Impulsen/2 min
C_{Pb} = Bleikonzentration in

Daraus ergab sich die Bleikonzentration einer Meßprobe durch Umformung zu

$$C_{Pb} = \frac{I - 36,5}{85,05} \quad \mu$$

2.5. Ergebnisse

In den folgenden Tabellen sind die Aschegehalte und die experimentell bestimmten Bleigehalte der Asche von Compacta und Spongiosa zusammengestellt. Neben den Werten für jede einzelne Knochenprobe ist das arithmetische Mittel zusammengehöriger, zum gleichen Zeitpunkt getöteter Tiere und dessen mittlerer Fehler ($s/\sqrt{n}$) angegeben.

2.5.1. Blei-Einbau

Tab. 1: 15 Tage Blei-Einbau; männliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
1	52,29	-----	0,125	-----
2	50,15	48,05	0,272	0,212
3	55,56	52,92	0,145	0,148
4	56,94	51,67	0,110	0,069
5	54,56	50,37	0,121	0,192
6	54,57	51,87	0,180	0,262
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	54,01 $\pm$ 0,99	50,98 $\pm$ 0,84	0,159 $\pm$ 0,025	0,177 $\pm$ 0,033

Tab. 2: 15 Tage Blei-Einbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
7	58,58	53,93	0,092	0,127
8	56,63	52,48	0,121	0,251
9	56,50	50,59	0,073	0,264
10	59,34	55,81	0,097	0,222
11	58,11	52,28	0,122	0,258
12	56,53	52,64	0,218	0,142
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	57,61 $\pm$ 0,52	52,96 $\pm$ 0,72	0,121 $\pm$ 0,021	0,211 $\pm$ 0,025

Tab. 3: 30 Tage Blei-Einbau; männliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubst.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
13	63,60	59,83	0,170	0,190
14	58,99	59,64	0,238	0,214
15	64,19	58,71	0,121	0,144
16	65,32	57,15	0,160	0,207
17	64,32	58,28	0,104	0,143
18	64,69	57,75	0,118	0,200
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	63,52 _{+0,94}	58,56 _{+0,43}	0,152 _{+0,020}	0,183 _{+0,013}

Tab. 4: 30 Tage Blei-Einbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubstr.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
19	62,75	57,57	0,165	0,330
20	60,70	56,43	0,181	0,230
21	61,76	57,70	0,165	0,256
22	62,26	57,05	0,188	0,242
23	61,74	57,64	0,170	0,302
24	64,09	58,05	0,149	0,212
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	62,22 _{+0,46}	57,41 _{+0,23}	0,170 _{+0,005}	0,262 _{+0,018}

Tab. 5: 60 Tage Blei-Einbau; männliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
25	66,15	60,92	0,221	0,256
26	58,28	60,43	0,113	0,270
27	66,03	60,98	0,141	0,256
28	58,13	59,50	0,231	0,160
29	63,26	58,70	0,134	0,255
30	64,80	60,03	0,183	0,237
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	62,78 $\pm$ 1,51	60,09 $\pm$ 0,37	0,171 $\pm$ 0,020	0,239 $\pm$ 0,016

Tab. 6: 60 Tage Blei-Einbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
31	67,10	61,23	0,163	0,215
32	67,27	60,54	0,179	0,283
33	77,69	58,67	0,253	0,338
34	65,99	59,09	0,271	0,303
35	65,92	60,73	0,173	0,259
36	67,81	61,59	0,168	0,288
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	68,63 $\pm$ 1,84	60,31 $\pm$ 0,48	0,201 $\pm$ 0,019	0,281 $\pm$ 0,017

Tab. 7: 90 Tage Blei-Einbau; männliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubst.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
37	66,16	60,89	0,189	0,256
38	66,82	60,49	0,145	0,209
39	66,18	59,21	0,125	0,192
40	65,62	59,15	0,188	0,157
41	65,56	58,97	0,126	0,207
42	64,42	59,09	0,162	0,314
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$:	65,79 $\pm$ 0,34	59,63 $\pm$ 0,35	0,156 $\pm$ 0,012	0,223 $\pm$ 0,022

Tab. 8: 90 Tage Blei-Einbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubst.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
43	66,44	60,99	0,192	0,254
44	67,25	60,40	0,213	0,295
45	66,20	60,49	0,144	0,185
46	66,88	59,72	0,248	0,279
47	67,58	60,06	0,218	0,348
48	68,40	63,83	0,157	0,249
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$:	67,13 $\pm$ 0,33	60,92 $\pm$ 0,61	0,195 $\pm$ 0,016	0,223 $\pm$ 0,022

Tab. 9: 120 Tage Blei-Einbau; männliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
49	66,02	58,45	0,139	0,200
50	67,70	61,48	0,184	0,257
51	68,47	61,76	0,189	0,302
52	68,44	60,93	0,153	0,282
53	67,18	58,06	0,145	0,133
54	66,45	59,22	0,168	0,191
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	67,38 $\pm$ 0,41	59,98 $\pm$ 0,66	0,163 $\pm$ 0,008	0,228 $\pm$ 0,026

Tab. 10: 120 Tage Blei-Einbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
55	70,00	60,86	0,187	0,285
56	70,43	62,62	0,185	0,202
57	68,04	62,71	0,208	0,277
58	68,28	62,71	0,280	0,206
59	69,30	63,56	0,197	0,361
60	68,24	61,78	0,117	0,217
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	69,05 $\pm$ 0,42	62,37 $\pm$ 0,39	0,196 $\pm$ 0,021	0,258 $\pm$ 0,025

2.5.2. Spontaner Blei-Ausbau

Tab. 11: 15 Tage Blei-Ausbau; männliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubst.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
61	65,08	60,08	0,154	0,158
62	65,16	59,37	0,129	0,119
63	64,56	59,84	0,115	0,120
64	65,22	55,57	0,106	0,119
65	61,86	58,89	0,129	0,154
66	66,40	59,98	0,109	0,104
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	64,71 $\pm$ 0,63	58,96 $\pm$ 0,70	0,124 $\pm$ 0,007	0,129 $\pm$ 0,009

Tab. 12: 15 Tage Blei-Ausbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubst.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
67	66,42	60,98	0,181	0,178
68	66,64	61,67	0,095	0,202
69	67,16	61,98	0,139	0,126
70	66,28	61,90	0,116	0,187
71	66,02	61,84	0,117	0,137
72	67,13	61,04	0,120	0,160
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	66,61 $\pm$ 0,20	61,57 $\pm$ 0,19	0,128 $\pm$ 0,011	0,165 $\pm$ 0,012

Tab. 13: 30 Tage Blei-Ausbau; männliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
73	67,64	61,78	0,173	0,052
74	64,85	59,72	0,103	0,117
75	66,87	60,30	0,153	0,117
76	67,17	61,33	0,070	0,112
77	67,23	60,38	0,049	0,098
78	67,10	60,97	0,029	0,168
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	66,81 $\pm$ 0,41	60,75 $\pm$ 0,30	0,096 $\pm$ 0,024	0,111 $\pm$ 0,015

Tab. 14: 30 Tage Blei-Ausbau; weibliche Ratten

Tiere Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
79	68,03	61,92	0,074	0,102
80	74,08	56,96	0,110	0,129
81	68,29	62,16	0,132	0,070
82	68,38	62,64	0,090	0,165
83	68,49	62,07	0,117	0,141
84	68,73	61,52	0,150	0,082
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$:	69,33 $\pm$ 0,96	61,21 $\pm$ 0,87	0,112 $\pm$ 0,011	0,115 $\pm$ 0,015

Tab. 15: 60 Tage Blei-Ausbau; männliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubst.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
85	68,66	61,52	0,074	0,110
86	69,19	63,67	0,104	0,052
87	69,79	62,92	0,043	0,060
88	65,73	59,39	0,083	0,092
89	66,89	60,36	0,116	0,165
90	67,32	61,85	0,050	0,166
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$	67,93 $\pm$ 0,63	61,62 $\pm$ 0,65	0,078 $\pm$ 0,012	0,108 $\pm$ 0,020

Tab. 16: 60 Tage Blei-Ausbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	<u>Asche (% d. Trockensubst.)</u>		<u>Blei (% d. Asche)</u>	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
91	68,32	63,52	0,082	0,117
92	70,59	64,58	0,056	0,042
93	69,47	64,21	0,083	0,132
94	70,81	64,60	0,100	0,088
95	69,77	62,85	0,078	0,085
96	68,52	62,93	0,091	0,067
$M + \frac{s}{\sqrt{n}}$	69,58 $\pm$ 0,42	63,78 $\pm$ 0,32	0,082 $\pm$ 0,006	0,089 $\pm$ 0,013

Tab. 17: 90 Tage Blei-Ausbau; männliche Ratten

Tier Nr.	Asche (‰ d. Trockensubst.)		Blei (‰ d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
97	68,27	62,39	0,066	0,032
98	70,25	64,05	0,030	0,094
99	71,22	65,32	0,067	0,099
100	68,23	62,57	0,097	0,103
101	67,90	62,55	0,099	0,106
102	67,97	60,72	0,095	0,048
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	68,97 $\pm$ 0,58	62,93 $\pm$ 0,65	0,076 $\pm$ 0,011	0,080 $\pm$ 0,013

Tab. 18: 90 Tage Blei-Ausbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	Asche (‰ d. Trockensubst.)		Blei (‰ d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
103	69,52	64,33	0,112	0,035
104	71,17	65,45	0,025	0,044
105	69,76	64,53	0,124	0,160
106	72,14	66,65	0,098	0,098
107	68,63	63,47	0,055	0,069
108	69,07	63,07	0,076	0,064
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	70,05 $\pm$ 0,55	64,58 $\pm$ 0,54	0,082 $\pm$ 0,015	0,078 $\pm$ 0,019

Tab. 19: 120 Tage Blei-Ausbau; männliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
109	70,26	66,12	0,034	0,048
110	70,12	64,51	0,067	0,084
111	71,61	65,90	0,110	0,030
112	68,64	64,32	0,082	0,129
113	70,16	65,06	0,132	0,114
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	70,14 $\pm$ 0,39	65,02 $\pm$ 0,34	0,084 $\pm$ 0,014	0,078 $\pm$ 0,016

Tab. 20: 120 Tage Blei-Ausbau; weibliche Ratten

Tier Nr.	Asche (% d. Trockensubst.)		Blei (% d. Asche)	
	Compacta	Spongiosa	Compacta	Spongiosa
115	71,91	66,90	0,036	0,083
116	72,52	67,59	0,067	0,049
117	70,78	64,93	0,115	0,125
118	70,58	66,07	0,126	0,058
119	73,60	68,39	0,047	0,046
120	72,83	67,58	0,044	0,055
$M \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$	72,04 $\pm$ 0,48	66,91 $\pm$ 0,51	0,073 $\pm$ 0,016	0,069 $\pm$ 0,012

2.6. Gesetzmäßigkeiten des Blei-Umsatzes im Skelet

Die in Tabellen 1 mit 20 niedergelegten experimentellen Befunde lassen sich durch folgende Gleichungen beschreiben:

2.6.1. Blei-Einbau

$$\text{Einbaugleichung: } [\text{Pb}]_t = [\text{Pb}]_G (1 - e^{-k_1 t}) \quad (\%)$$

Tab. 21: Konstanten zur Einbaugleichung:

	$[\text{Pb}]_G$	k_1
Einbau, männlich, Compacta	0,1670	0,0677
Einbau, männlich, Spongiosa	0,2307	0,0866
Einbau, weiblich, Compacta	0,2022	0,0613
Einbau, weiblich, Spongiosa	0,2719	0,0923

2.6.2. Blei-Ausbau

$$\text{Ausbaugleichung: } [\text{Pb}]_t = [\text{Pb}]_b e^{-k_2 t} + [\text{Pb}]_f \quad (\%)$$

Tab. 22: Konstanten zur Ausbaugleichung

	$[\text{Pb}]_b$	$[\text{Pb}]_f$	k_2
Ausbau, männlich, Compacta	0,0985	0,0722	0,0451
Ausbau, männlich, Spongiosa	0,1560	0,0780	0,0585
Ausbau, weiblich, Compacta	0,1272	0,0740	0,0515
Ausbau, weiblich, Spongiosa	0,2190	0,0720	0,0550

2.6.3. Graphische Darstellung der berechneten und gefundenen Werte

In den Abbildungen 1 mit 8 sind die aus Gleichungen und Konstanten berechneten und die zugehörigen experimentellen Werte (Tab. 1 bis 20) graphisch dargestellt, wobei ——— "Blei berechnet" und o "Blei gefunden" bedeuten.

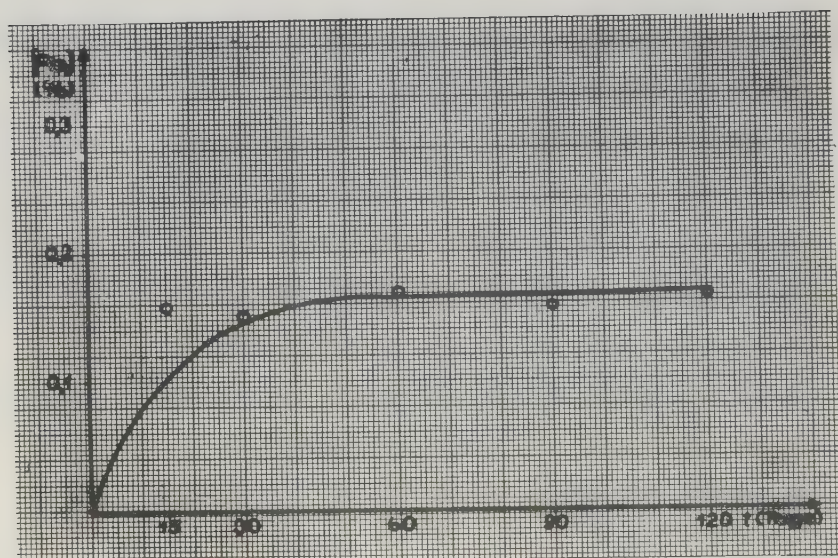


Abb. 1: Blei-Einbau; männliche Ratten; Compacta

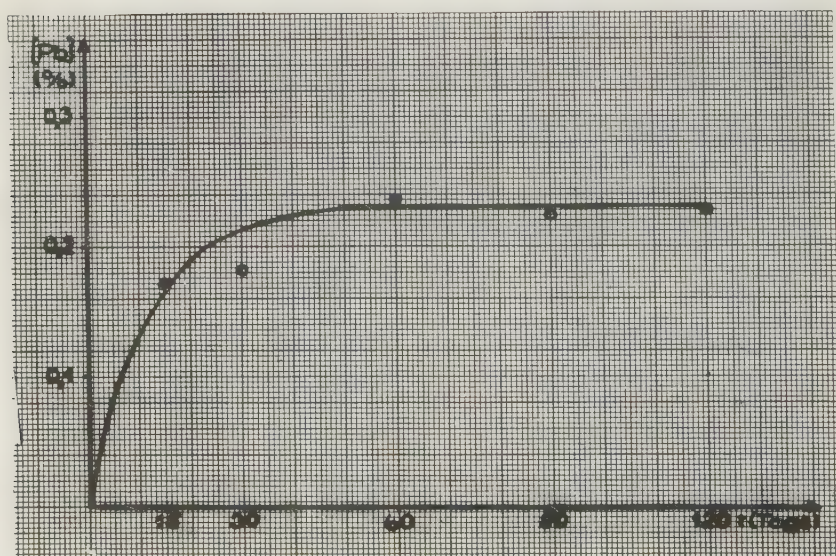


Abb. 2: Blei-Einbau; männliche Ratten; Spongiosa

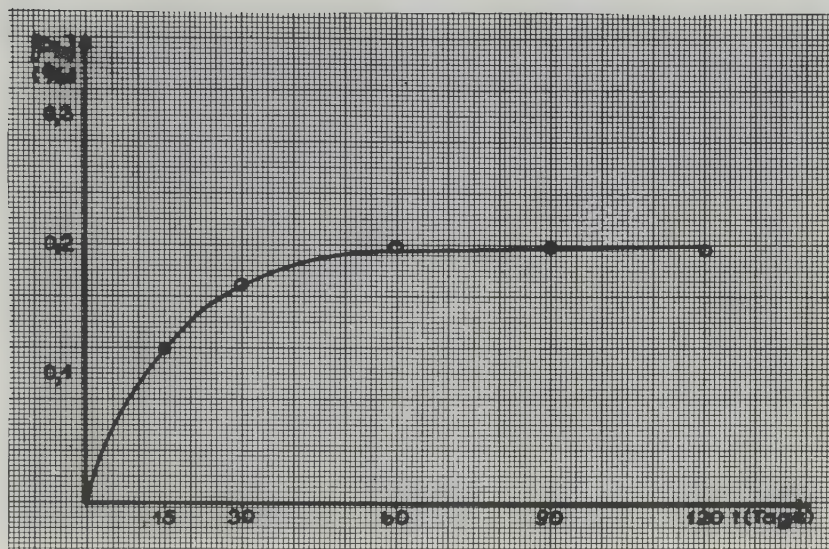


Abb. 3: Blei-Einbau; weibliche Ratten; Compacta

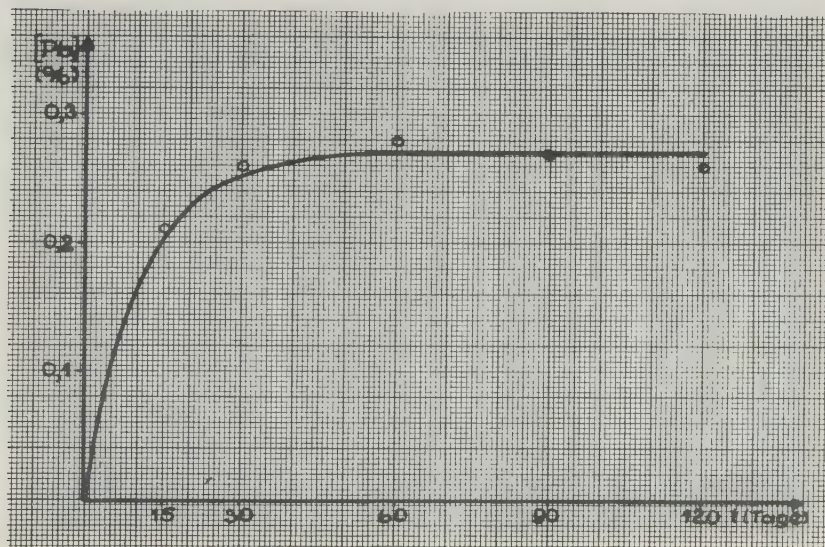


Abb. 4: Blei-Einbau; weibliche Ratten; Spongiosa

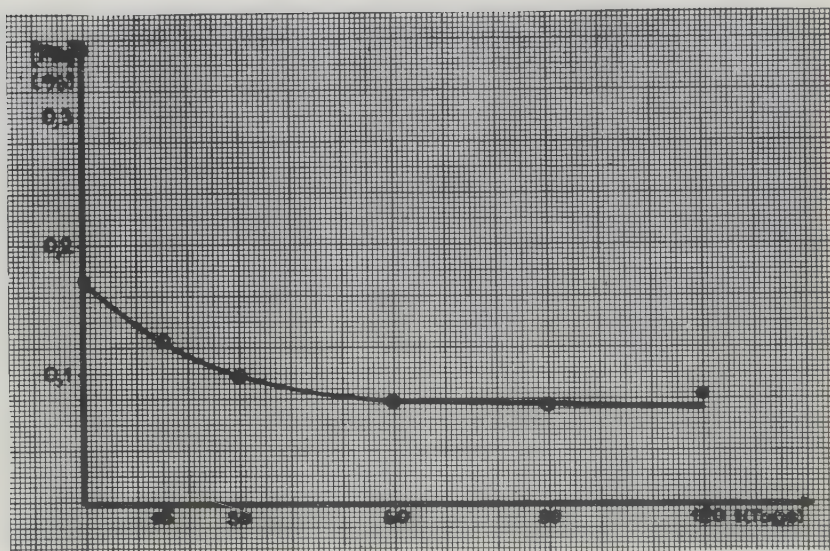


Abb. 5: Blei-Ausbau; männliche Ratten; Compacta

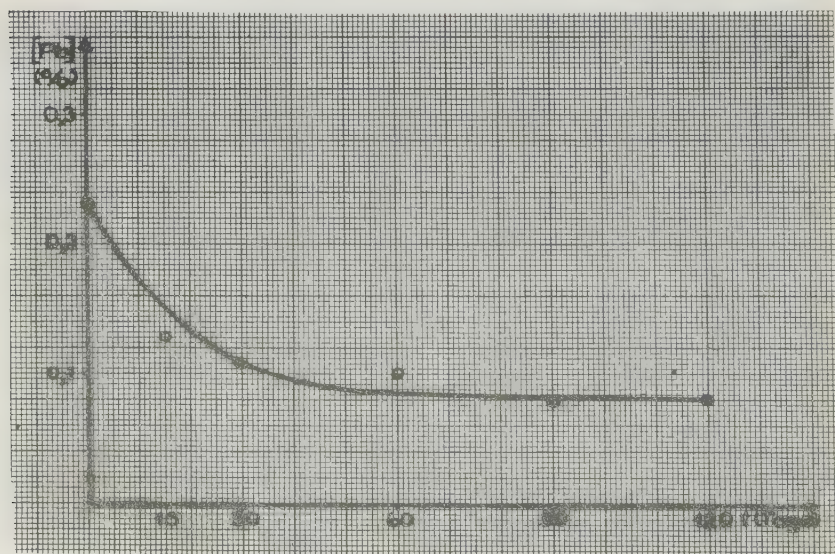


Abb. 6: Blei-Ausbau; männliche Ratten; Spongiosa

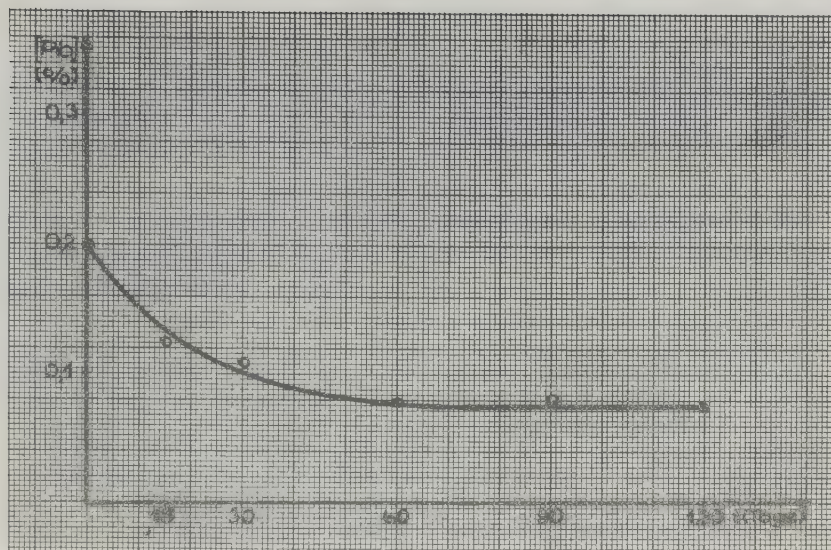


Abb. 7: Blei-Ausbau; weibliche Ratten; Compacta

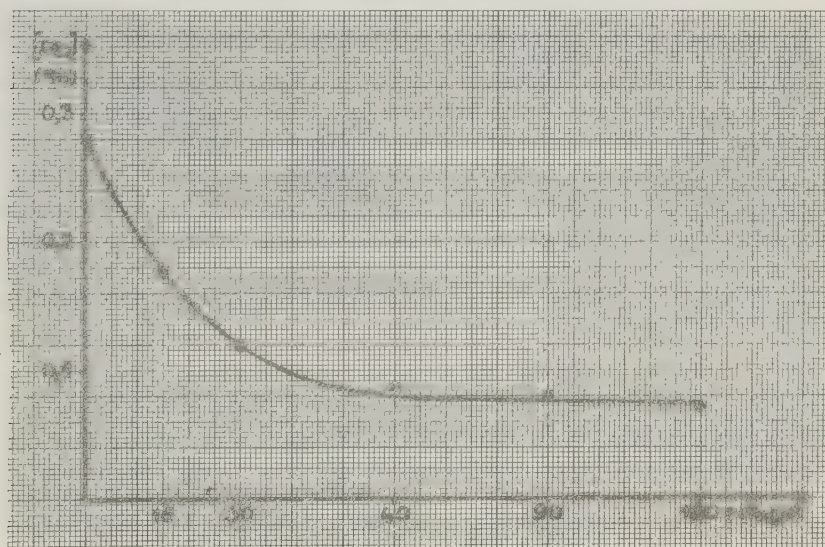


Abb. 8: Blei-Ausbau; weibliche Ratten; Spongiosa

2.7. Anmerkung zu den Ergebnissen

Aus einem Vergleich der Abbildungen 1 bis 8 mit den Mittelwerten der Tabellen 1 bis 20 ergibt sich, daß sich die experimententellen Befunde durch die Ein- bzw. Ausbaugleichung und die berechneten Konstanten befriedigend beschreiben lassen.

Die Einbaugleichung zeigt, daß der Bleigehalt des Skelets bei konstanter oraler Zufuhr mit der Zeit einem Grenzwert zustrebt. Dieser wurde innerhalb der Versuchsdauer praktisch erreicht. Er liegt in der Spongiosa männlicher und weiblicher Tiere etwa um den Faktor 1,4 höher als in der Compacta.

Die spontane Blei-Abgabe aus dem Skelet nähert sich ebenfalls einem Grenzwert, d.h., daß im Skelet deponiertes Blei offenbar in zwei verschiedenen Fraktionen vorliegt: Einer mobilen und einer "fixierten" bzw. so langsam beweglichen Fraktion, daß sie sich unter den gewählten Versuchsbedingungen als fixiert darstellt.

Die bewegliche Blei-Fraktion ist in der Spongiosa männlicher und weiblicher Tiere etwa um den Faktor 1,6 - 1,7 größer als in der Compacta.

Über den Anteil der fixierten Fraktion am Gesamtblei gibt Tabelle 23 Aufschluß.

Tab. 23: $10^2 \text{Pb}_f / \text{Pb}_b + \text{Pb}_f$

Compacta, männlich	42,29	(%)
Spongiosa, männlich	33,33	(%)
Compacta, weiblich	36,77	(%)
Spongiosa, weiblich	24,74	(%)

Sie zeigt, daß in der Compacta männlicher und weiblicher Tiere mehr Blei fixiert wird als in der Spongiosa.

Die Konstante k_1 ist ein Maß für die Einbaugeschwindigkeit. Aus Tabelle 21 läßt sich entnehmen, daß sie in spongiösen Knochen offenbar größer ist als in compacten. Gleiches gilt für die Ausbaugeschwindigkeit, bzw. die als Maß der Ausbaugeschwindigkeit anzusehende Konstante k_2 (siehe hierzu Tabelle 22).

3. DISKUSSION

Bevor die biologische Bedeutung der angegebenen Umsatzgleichungen und Konstanten diskutiert werden kann, erhebt sich die Frage, wie gut sie den experimentell ermittelten Sachverhalt beschreiben.

Hierüber geben - neben einem Vergleich der errechenbaren und gefundenen Werte - die Abbildungen 1 mit 8 am schnellsten Aufschluß. Sie zeigen, daß die Übereinstimmung befriedigend ist; auftretende Abweichungen dürfen als Streuung angesehen werden.

Eine Stütze dieser Auffassung stellen die Verhältnisse bei dem gleichfalls als knochensuchendes Fremdmetall bekannten Strontium dar (38): Die Umsatzgleichungen für beide Metalle sind von derselben allgemeinen Form; die Konstanten sind erwartungsgemäß verschieden, wenn sie auch größenordnungsmäßig teilweise vergleichbar sind (Geschwindigkeitskonstanten, prozentualer Anteil des fixierten Bleis am Gesamtbleigehalt des Skelets etc.).

Somit erscheint der Versuch berechtigt zunächst die Einbaugleichung, aber auch die Ausbaugleichung, biologisch zu verstehen.

Für die Beobachtung, daß sich der Blei-Einbau einem Grenzwert (Pb_G) nähert, liegen zwei Erklärungen im Bereich des Möglichen: Entweder ist das Fassungsvermögen des Skelets für Blei erschöpfbar und wurde erschöpft, oder der Grenzwert charakterisiert ein Gleichgewicht zwischen Blei-Zufuhr und -Elimination. Da früher schon wesentlich höhere Knochenbleigehalte festgestellt worden sind (16) kann die erste Möglichkeit ausgeschlossen werden. Bedeutend wahrscheinlicher ist dagegen die Annahme, daß der Grenzwert ein zwischen Blei-Zufuhr und -Ausscheidung bestehendes Gleichgewicht darstellt, umso mehr als dies für Strontium unter vergleichbaren Bedingungen experimentell nachgewiesen werden konnte (39).

Eine weitere Analogie zum Strontium-Stoffwechsel stellt der Befund dar, daß die Grenzkonzentration des Blei-Einbaues (Pb_G) in spongiösen Knochen höher ist als in compacten. Es liegt nahe, die größere innere Oberfläche spongiöser Knochen als Ursache dafür anzusehen.

Jedenfalls hat schon AUB et al. (2) seinerzeit festgestellt, daß Calcium durch Blei in gesetzmäßiger Weise verdrängt wird, und SCHMID (38) später gefunden, daß dies auch bei Strontium der Fall ist, dessen Umsatzmechanismus auf einer

Austauschreaktion mit dem an der inneren Oberfläche der mineralischen Knochensubstanz sitzenden Calcium beruht. Wenn dies - was wahrscheinlich ist - auch für Blei zutrifft, läßt sich die Abhängigkeit des Grenzwertes von der Oberfläche ohne weiteres verstehen.

Die Geschwindigkeitskonstante der Einbaugleichung ist ein Maß für die Schnelligkeit, mit welcher der Grenzwert angenähert wird. Sie ist beim Einbau von Blei in das Skelet größer als unter vergleichbaren Bedingungen für Strontium (38), d. h., sie scheint von der Art des Fremdmetalls abhängig zu sein. Diese überraschende Feststellung kann wie folgt verstanden werden: Die Geschwindigkeit, mit welcher sich die Bleikonzentration dem Grenzwert nähert, ist unter anderem von der Intensität des heteroionischen Rücktausches Blei gegen Calcium abhängig. Die Intensität wird beeinflußt von der Dissoziierbarkeit der Fremdmetall-Oberflächen-Bindung, d. h., von der Fremdmetall-Hydroxylapatit-Bindung. Es liegt auf der Hand, daß diese für Blei fester ist als für Strontium.

Die Form der Ausbaugleichung zeigt, daß im Skelet offenbar zwei verschiedene Blei-Fractionen vorliegen. Eine bewegliche (Pb_b) und eine "fixierte" (Pb_f). Es ist ohne Schwierigkeit denkbar, daß die bewegliche Fraktion mit der oben erwähnten austauschbaren identisch ist, also an der inneren Knochenoberfläche lokalisiert sein wird. Größere Schwierigkeiten macht es, den Fixierungsmechanismus zu verstehen. Hierüber geben die durchgeführten Untersuchungen keinen Aufschluß.

Die Geschwindigkeitskonstanten der Ausbaugleichung sind deutlich kleiner als jene der Einbaugleichung. Dies ist nicht anders zu erwarten, wenn die Auffassung von NEUMAN (29) richtig ist, daß bei oberflächen-chemischen Austauschreaktionen die Ablösung des auszutauschenden Ions von der Oberfläche der reaktionsbegrenzende Schritt ist: Während dieses Ion nämlich beim Einbau Calcium ist, handelt es sich beim Ausbau um die Ablösung von Blei von der Oberfläche der mineralischen Knochensubstanz.

Es zeigt sich somit ein weiteres Mal, daß die Geschwindigkeitskonstanten unter anderem von der Art des Elementes abhängig sind.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Untersuchungen über den Blei-Umsatz im Skelet wachsender Ratten durchgeführt und dazu folgende Versuchsanordnung gewählt:

120 männlichen und weiblichen Ratten wurde täglich 1 ml einer 1,5%igen Blei-lösung peroral mit einer Magensonde verabreicht.

Fünf Versuchstiergruppen (jeweils sechs männliche und sechs weibliche Tiere) wurden nach 15, 30, 60, 90 und 120 tägiger Behandlung getötet und der Bleigehalt in der Knochenasche röntgenspektrometrisch bestimmt.

Bei fünf weiteren Versuchstiergruppen wurde die Blei-Applikation nach 60 Tagen abgebrochen und danach jeweils sechs männliche und sechs weibliche Tiere nach 15, 30, 60, 90 und 120 Tagen getötet und der Bleigehalt in der Knochenasche bestimmt.

Auf diese Weise konnte der Ein- und Ausbau von Blei im Skelet studiert werden.

Die in Tabellen 1 mit 20 niedergelegten experimentellen Befunde lassen sich durch folgende Gleichungen beschreiben:

Einbaugleichung:
$$[Pb]_t = [Pb]_G (1 - e^{-k_1 t}) \quad (\%)$$

Ausbaugleichung:
$$[Pb]_t = [Pb]_b e^{-k_2 t} + [Pb]_f \quad (\%)$$

Die Symbole sind auf Seite 13 erklärt.

Aus der Einbaugleichung ergibt sich, daß der Bleigehalt des Skelets bei konstanter Zufuhr einem Grenzwert zustrebt welcher nicht von der Dauer der Blei-Zufuhr abhängig ist.

Die Ausbaugleichung zeigt, daß im Skelet gespeichertes Blei in zwei verschiedenen Fraktionen vorliegt, von welchen die eine nach Beendigung der Blei-Zufuhr spontan abgebaut wird, während die andere fixiert oder sehr viel langsamer verschieblich ist.

Die biologische Bedeutung der Gleichungen wird diskutiert.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. AUB, J. C., A. S. MINOT, L. T. FAIRHALL und P. REZNIKOFF:
J. Amer. med. Assoc.
83, 588 (1924)
2. AUB, J. C., L. T. FAIRHALL, A. S. MINOT und P. REZNIKOFF:
Lead Poisoning, Medicine Monographs
Vol VII, S. 24 - 47
Baltimore: Williams and Wilkins
Company 1926
3. BAMBACH, K., R. A. KEHOE und M. A. LOGAN:
J. Pharmacol. Exp. Ther.
76, 326 (1942)
4. BARTH, E.:
Virchow's Arch. f. path. Anat. u.
Physiol.
281, 146 (1931)
5. BEHRENS, B.:
Arch. exp. Path. Pharmak.
109, 332 (1925)
6. BEHRENS, B. und A. GÜNTHER:
Arch. exp. Path. Pharmak.
137, 305 (1928)
7. BEHRENS, B.:
Verh. detsch. Ges. inn. Med.
45, 333 (1933)
8. BEHRENS, B. und A. BAUMANN:
Z. ges. exp. Med.
92, 241 (1934)
9. BEHRENS, B. und A. BAUMANN:
Z. ges. exp. Med.
92, 251 (1934)

10. BEHRENS, B.: Dtsch. med. Wschr.
60, 890 (1934)
11. BLUMGART, H. L.: J. ind. Hyg.
5, 153 (1923)
12. BÜCHLER, D.: Med. Diss. Universität Würzburg 1929
13. CARLSTRÖM, D.: Acta Radiol. (Stockholm)
Suppl. 121 (1955)
14. COOPER, G.: Amer. J. Roentgenol.
58, 129 (1947)
15. DANCKWORTT, P. und E. JÜRGENS:
Arch. Pharm.
266, 492 (1928)
16. MacDONALD, N. S., F. EZMIRLIAN, P. SPAIN und C. MacARTHUR:
J. biol. Chem.
189, 387 (1951)
17. ENGSTRÖM, A. und J. B. FINEAN:
Nature
171, 564 (1953)
18. FALKENSTEIN, M., E. UNDERWOOD und H. C. HODGE:
J. biol. Chem.
188, 805 (1951)
19. FATZER, R.: Vitalstoffe Zivilisationskrankheiten
6, 263 (1961)
20. FLURY, F.: Handb. exp. Pharmak.
3 III, 1575-1889 (1934)
Berlin: Julius Springer-Verlag 1934
21. FÜHNER, H.: Medizinische Toxikologie S. 80
Stuttgart: Georg Thieme-Verlag 1951

22. GERLACH, W.: Verh. dtsch. path. Ges.
27, 277 (1934)
23. GOODMAN, S. L. und A. GILMAN:
The Pharmacological Basis of Therapeutics,
2. Aufl. S. 1002 ff
New York: The MacMillan Company 1955
24. GUSSEROW, A.: Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Physiol.
21, 443 (1861)
25. HARDER, J. und H. P. VITALLI:
Münch. med. Wschr.
106, 151 (1964)
26. HARRISON, G. E., E. LUMSDEN, W. H. A. RAYMOND, A. SUTTON
und J. BOYD, W. F. NEUMAN und H. C. HODGE:
Arch. Biochem. Biophys.
80, 97 (1959)
27. HAUSCHILD, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikolo-
gie S. 351 ff
Leipzig: Georg Thieme-Verlag 1956
28. HORIUCHI, K., T. YAMAMOTO und E. TAMORI:
Osaka City med. J.
3, 84 (1956)
29. HORIUCHI, K. und S. HORIGUCHI:
Osaka City med. J.
4, 159 (1958)
30. IMAMURA, Y.: Osaka City med. J.
3, 167 (1957)
31. v. KREUDENSTEIN, Th.: Klin. Wschr.
38, 610 (1960)

32. LEGGE, Th. M. und K. W. GOADBY:
Bleivergiftung S. 17
Berlin: Springer-Verlag 1921
33. LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der Physiologischen Chemie
S. 668 ff
Berlin: Walter De Gruyter u. Co. 1961
34. MANLY, M. L., H. C. HODGE und H. L. MANLY:
J. biol. Chem.
134, 294 (1940)
35. MINOT, A. S. et al.: J. ind. Hyg.
6, 125 (1924)
36. MÜLLER, E. A. W.: Handbuch der zerstörungsfreien Material-
prüfung.
Sonderdruck des Abschnittes U. 11
München: Verlag R. Oldenbourg 1960
37. NEUMAN, W. F. et al.: Nucl. Sci. Abstr.
4, 309 (1950)
38. SCHMID, A.: Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem.
326, 177 (1961)
39. SCHMID, A.: Über den Einfluß biologischer und anderer
Parameter auf den Strontium-Stoffwechsel
im Skelet
I. Symp. Radioakt. u. Strahlenschutz in
Rahmen der Veterinärmedizin Dtsch. Vet. Ges.
29. u. 30.10.64 in München
40. SCHWERD, W.: Arch. Toxikol.
18, 177 (1960)
41. SIEBER, E.: Arch. Exp. Path. Pharmac.
181, 273 (1936)

42. SOLLMANN, T.: A Manual of Pharmacology, 8. Ausgabe
S. 1388 ff
Philadelphia u. London: W. D. Saunder
Company 1957
43. SÜSSMANN, O.: Arch. Hyg.
90, 175 (1921)
44. TAEGER, H.: Die Klinik der entschädigungspflichtigen
Berufskrankheiten S. 12 ff
Berlin: Springer-Verlag 1941
45. TEISINGER, J.: Z. ges. exp. Med.
98, 520 (1936)
46. TÖGEL, K.: Siemens-Zeitschrift
32, 371 (1961)
47. TOMPSÉTT, S. L. und A. B. ANDERSON:
Biochem. J.
35, 48 (1941)
48. WASSERMANN, F.: In Chemie und Stoffwechsel von Binde-
und Knochengewebe
7. Kolloquium d. Ges. f. Physiol. Chemie
in Mosbach/Baden
Heidelberg: Springer-Verlag 1956
49. WEINIG, E. und B. BÖRNER:
Arch. Toxikol.
19, 34 (1961)
50. WEYRAUCH, F.: Dtsch. med. Wschr.
23, 887 (1932)

51. WEYRAUCH, F. und P. SCHMIDT:

Über die Diagnostik der Bleivergiftung im

Lichte moderner Forschung

Jena: Gustav Fischer 1933

zit. nach

WEYRAUCH, F., A. NECKE und H. MÜLLER:

Z. Hyg.

116, 28 (1935)

52. WOJTA, H.:

Klin. Wschr.

32, 1025 (1954)

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. K. Zipf danke ich für die Überlassung des Themas und für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen an seinem Institut.

Herrn Universitätsdozenten Dr. A. Schmid bin ich für jederzeit gewährte freundliche Unterstützung und für seine Anteilnahme am Gelingen der Arbeit zu besonderem Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 30. Januar 1937 wurde ich, Rüdiger Schenkel, als Sohn des Zahnarztes Dr. Karl Schenkel und seiner Ehefrau Erika, geb. Klitsch in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschulen in Wolfstein/Pfalz und Lauterecken/Pfalz trat ich in das Staatliche Naturwissenschaftliche Gymnasium in Kaiserslautern ein und legte dort im März 1958 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1958 war ich an der Philosophischen Fakultät der Universität München immatrikuliert. Das Studium der Tiermedizin begann ich im Wintersemester 1958/59 an der Universität München. Im 5. und 6. Fachsemester studierte ich an der Justus Liebig-Universität in Giessen. Im Winterhalbjahr 1961/62 setzte ich das Studium an der Universität München fort und beendete es mit dem Staatsexamen im Sommer 1963.

Seit 1. Januar 1964 bin ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München tätig.

Im Dezember 1963 verheiratete ich mich mit Elisabeth Zahn aus Lauterecken/Pfalz.

